

19. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl.* 1999;70:S26-32.

20. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 3:74-8.

21. Cattran D, Appel G, Herbert Lea. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. 1999;[2220-26 pp.].

22. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(3):444-50.

23. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007;72(12):1429-47.

24. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl.* 1999;70:S41-6.

25. Kirsztajn GMea. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2005;1:3-8.

26. Waldman M, Austin HA, 3rd. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(8):469-79.

27. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001;59(4):1484-90.

28. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3127-32.

29. Morales JV, Veronese FV, CA P. Tratamento da Glomeruloesclerose Segmentar e Focal Primária com Síndrome Nefrótica em Adultos: Experiência de 15 anos. In: Cruz J, Cruz HM, Kirsztajn GM, Barros RT (eds.). *Atualidades em Nefrologia 10.2008.* 182-7 p.

30. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301(24):1301-6.

31. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320(4):210-5.

32. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med.* 1990;74(274):133-56.

33. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(6):862-75.

34. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;310(15):946-50.

35. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48(5):1600-4.

36. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327(9):599-603.

37. Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol.* 1981;1(1):11-6.

38. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontini M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(5):497-503.

39. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(8):1553-8.

40. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):129-36.

41. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB. The nephrotic syndrome in adults with 'minimal change' glomerular lesions. *Q J Med.* 1974;43(171):461-88.

42. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986;29(6):1215-23.

43. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(11):2192-201.

44. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM, Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(2):123-30.

45. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int.* 1986;29(5):1077-93.

46. Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell JC, 3rd, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1421-6.

47. Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(6):619-22.

48. Donadio Jr JV, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(6):445-51.

49. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1994;46(3):595-604.

50. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron.* 1994;67(1):59-65.

51. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol.* 1986;26(4):174-80.

52. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006;69(11):1934-8.

53. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-56.

54. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2009;76(5):477-80.

55. Samuels JA, Strippoli GFM, JC C. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *The Cochrane Library.* 2004. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CICLOFOSFAMIDA E CICLOSPORINA.

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de ciclofosfamida e ciclosporina, indicadas para o tratamento da síndrome nefrótica primária em adultos.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- dos sintomas e sinais do "estado nefrótico";
- da quantidade de proteínas na urina;
- prevenção da insuficiência renal aguda e da insuficiência renal crônica progressiva.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- os riscos do uso da ciclosporina na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- efeitos adversos comuns da ciclofosfamida: náusea, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para o fígado e medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- efeitos adversos comuns da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicéridos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;

- contraindicações em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () ciclofosfamida
- () ciclosporina

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

PORTARIA Nº 1.321, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a síndrome de ovários policísticos e hirsutismo no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública SAS/MS nº 33, de 26 de agosto de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em Portaria; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCITE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da síndrome de ovários policísticos e hirsutismo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para síndrome de ovários policísticos e hirsutismo.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 717/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, seção 1, página 122.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS E HIRSUTISMO

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram consultadas as bases de dados Embase e Medline/Pubmed em 01/02/2010. Considerando a quantidade de artigos disponíveis, a estratégia de busca sistematizada restringiu-se a meta-análises e ensaios clínicos randomizados.

No Embase, foi utilizada a estratégia de busca 'polycystic ovary disease' AND (goserelin OR leuprorelin OR nafarelin acetate OR nafarelin OR triptorelin), AND [(cochrane review)/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim AND [humans]/lim.

No Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia de busca Polycystic Ovary Syndrome AND Treatment

Limits: Human, Meta-Analysis
Polycystic Ovary Syndrome AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Buserelin OR Goserelin OR Leuprolide OR Nafarelin OR Triptorelin)

Limits: Human, Meta-Analysis, Randomized controlled trial
Na pesquisa de meta-análises a respeito do tratamento da síndrome dos ovários policísticos, foram encontradas, no Medline/Pubmed, 32 publicações que tiveram seus resumos avaliados. Foram excluídas 12 publicações por se tratar de análises a respeito de infertilidade, condição não abordada neste Protocolo. Outras 4 publicações foram excluídas por não estudarem os desfechos de interesse, 2 por terem publicação de atualização posterior, 1 por estudar intervenção não relevante (acupuntura), 1 por não incluir pacientes com síndrome de ovários policísticos e 1 por trabalhar com modelo animal.



Na pesquisa a respeito dos análogos no GnRH no Embase, foram encontradas 61 referências, e no Medline/Pubmed, 59 referências. Cruzando-se as duas pesquisas, observou-se que 17 referências se repetiam em ambas as buscas. Desta forma, foram totalizadas 103 referências que tiveram os resumos avaliados. Por tratarem de infertilidade, que não será abordada neste Protocolo, 55 referências deixaram de ser incluídas. Outras 20 foram excluídas com base exclusivamente nos resumos, por motivo de idioma (1 artigo em chinês) ou por não avaliarem desfechos clínicos relevantes de interesse, quais sejam, ciclos menstruais, hirsutismo e acne ou obesidade. Dos 28 estudos restantes, 2 não foram localizados na íntegra. Dos 26 estudos avaliados na íntegra, 1 foi excluído por ser artigo de revisão e 4 por não apresentarem desfecho clínico.

Em 31/10/2013 foi feita a atualização de busca desde 01/02/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se a estratégia de busca Polycystic Ovary Syndrome AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Buserelin OR Goserelin OR Leuprolide OR Nafarelin OR Triptorelin) e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial", a busca resultou em 14 artigos sendo 3 meta-análises e 11 ensaios clínicos randomizados. Nenhum dos artigos foi considerado no presente Protocolo, 13 por tratarem de infertilidade e 1 por não incluir avaliação de terapia farmacológica da síndrome de ovários policísticos.

Na base de dados Embase, utilizando-se a mesma estratégia de busca e restrições acima, a busca resultou em 9 publicações. Foram excluídas 2 por não avaliarem tratamento da síndrome de ovários policísticos e 7 por avaliarem infertilidade.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em nenhum artigo sobre terapia farmacológica da síndrome de ovários policísticos, não sendo feitas alterações no conteúdo do atual Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome de ovários policísticos (SOP) pode ser clinicamente suspeitada frente a manifestações de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia) e ciclos menstruais irregulares. Sua prevalência em mulheres em idade reprodutiva varia de 4% a 6,8% (1-3)

Ocorre um padrão familiar em alguns casos, sugerindo um componente genético da doença. Em uma série de 29 pacientes, 55% dos irmãos das pacientes apresentaram critérios para SOP ou padrão precoce masculino de calvície, em comparação com apenas 13% dos irmãos das integrantes do grupo controle. Os resultados desta análise suportam a hipótese de uma herança autossômica dominante (4).

Além de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo, mulheres com SOP podem também apresentar anormalidades hipotálamo-hipofisárias, aparência policística dos ovários à ultrassonografia pélvica, obesidade e resistência insulínica (5).

Várias são as anormalidades menstruais que podem ocorrer em decorrência do quadro de oligo ou anovulação. A mais comum é a presença de oligomenorreia ou amenorreia. A maioria das mulheres hiperandrogênicas apresenta quantidades adequadas de estrogênios, embora secretados de forma acíclica, e deficiência na secreção de progesterona. Estas alterações hormonais levam a um estímulo mitogênico constante ao endométrio, podendo causar hiperplasia endometrial e sangramento intermitente e disfuncional (sangramento menstrual frequente ou anormalmente abundante tipicamente associado à anovulação) (5).

Como é de se esperar, devido à estimulação mitogênica constante, a SOP é responsável pela maior parte das neoplasias de endométrio que ocorrem em mulheres jovens, com chance 3 vezes maior de desenvolverem neoplasia de endométrio do que a população geral (6).

Algumas mulheres com SOP apresentam amenorreia prolongada associada a atrofia endometrial. Níveis elevados de androgênios endógenos parecem ocasionar atrofia endometrial em um subgrupo de pacientes (5).

Os distúrbios menstruais da SOP classicamente iniciam na peripuberdade. Mulheres afetadas apresentam menarca normal ou levemente retardada seguida por ciclos irregulares. Algumas iniciam com ciclos regulares e evoluem para irregularidade associada a ganho de peso. Mulheres obesas podem apresentar melhora na regularidade dos ciclos com pequenas perdas de peso, provavelmente relacionada à melhora na sensibilidade à insulina (5, 7).

O hiperandrogenismo, outra característica da SOP, pode manifestar-se por hirsutismo, acne e alopecia, mas não costuma estar associado a sinais de virilização (aumento da massa muscular, voz grossa e aumento do clitóris) (8).

O hirsutismo é definido como aumento da quantidade de pelos com uma distribuição masculina comumente observada sobre os lábios, no mento, em torno dos mamilos e ao longo da linha alba no abdômen inferior (8). SOP e hirsutismo idiopático - situação clínica em que ocorre utilização periférica aumentada dos androgênios circulantes em concentrações normais, levando a um quadro de hirsutismo isolado e ausência de irregularidades menstruais - são responsáveis pela quase totalidade dos casos de hirsutismo (8, 9). Ressalta-se o fato de que o hirsutismo não é um problema puramente cosmético, dado que em mais da metade das vezes resulta de uma alteração hormonal que provoca elevação dos níveis de androgênios (8). A diferenciação entre hirsutismo e hipertricosose é de grande importância por envolverem etiologias e condutas distintas. Hipertricosose refere-se a quantidades aumentadas de pelos em regiões não dependentes de hormônios, como antebraços e pernas, geralmente com um pelo fino. Esta situação não se associa a desequilíbrio de hormônios sexuais, mas a hereditariedade, medicamentos, inanição ou excesso de uso de glicocorticoides (9).

Mulheres com SOP têm níveis elevados de hormônio luteinizante (LH) e da frequência e amplitude dos pulsos de LH; em muitas delas, observam-se anormalidades no eixo reprodutivo hipotálamo-hipofisário (10). A concentração de hormônio folículo-estimulante (FSH) pode ser normal ou diminuída, provocando aumento da relação LH/FSH. Algumas mulheres hiperandrogênicas apresentam elevações moderadas dos níveis de prolactina, possivelmente associadas ao estímulo hipofisário promovido pelos estrogênios secretados de forma acíclica (11). Além disso, a hiperprolactinemia per se está associada a aumento de androgênios adrenais (12).

A morfologia ovariana é típica: ovário aumentado, policístico, com uma cápsula espessada e esbranquiçada. Histologicamente, o córtex é espessado e esclerótico. A ultrassonografia transvaginal de alta frequência, tais achados podem ser observados de maneira não invasiva. Cerca de 80% a 100% das mulheres com SOP apresentam achados ultrassonográficos típicos (5), os quais, entretanto, são vistos em uma série de outras situações: em 92% das mulheres com hirsutismo idiopático (13); em 87% das mulheres com oligomenorreia (13); em 82% das mulheres pré-menopáusicas com diabetes mérito tipo 2 (14); em 83% das mulheres com hiperplasia adrenal congênita (15); em 40% das mulheres com história de diabetes mérito gestacional (16); em 26% das mulheres com amenorreia (13); e em 3% de mulheres saudáveis (17).

Desta forma, o padrão morfológico do ovário não é nem necessário nem suficiente para o diagnóstico.

Mulheres com SOP apresentam infertilidade, mas a ocorrência de ovulações esparsas é bem documentada e pode levar a gestações (5). Ocorre, ainda, maior incidência de abortamentos precoces (18).

Embora não haja estudos controlados que determinem a incidência de obesidade em pacientes com SOP, autores estimam que pelo menos 50% delas sejam obesas (5). Embora sejam mais frequentes em obesas, resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória podem ocorrer também em mulheres com peso normal (19).

A relação entre androgênios e hiperinsulinemia não está clara. É difícil estabelecer se os androgênios levam a aumento da resistência insulínica ou se a hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo. Possivelmente haja contribuição de ambos os fatores.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E28.0 Excesso de estrogênio
- E28.2 Síndrome dos ovários policísticos
- L68.0 Hirsutismo

4 DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos de SOP foram definidos em 1990 em conferência do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos (National Institute of Health - NIH). São eles (5):

- irregularidade menstrual devido a oligo ou anovulação e
- evidência de hiperandrogenismo quer clinicamente (hirsutismo, acne, alopecia androgênica) quer laboratorialmente (níveis elevados de androgênios séricos).

Em 2003, os critérios diagnósticos foram redefinidos no Consenso de Rotterdam (20), devendo incluir pelo menos 2 dos 3 critérios seguintes, após exclusão de outras causas conhecidas de hiperandrogenismo:

- disfunção ovulatória;
- evidência de hiperandrogenismo clínico (sinais e sintomas) ou laboratorial (concentrações aumentadas de androgênios séricos); ou

- aparência policística dos ovários à ultrassonografia pélvica (volume ovariano acima de 10 cm³ ou presença de 12 ou mais folículos com 0,2 a 0,9 cm).

Críticas aos critérios desse Consenso têm sido feitas, principalmente pela possibilidade de diagnóstico de SOP em paciente sem evidências de hiperandrogenismo (21). Em função disso, mais recentemente, a Androgen Excess & PCOS Society passou a recomendar, para o diagnóstico de SOP, que hiperandrogenismo clínico ou laboratorial esteja presente e associado com anovulação ou ovários policísticos (22).

Por outro lado, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de hiperandrogenismo feminino, como hiperplasia adrenal, tumores secretores de androgênios, hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana e uso de medicamentos. Alguns critérios sugerem causas raras de hirsutismo:

- início abrupto, curta duração (tipicamente menos de 1 ano) ou piora repentina e progressiva do hirsutismo (8);
- início após a terceira década de vida;
- sinais ou sintomas de virilização, incluindo calvície frontal, acne, clitoromegalia, aumento de massa muscular e engrossamento da voz.

A diferenciação com hiperprolactinemia pode ser feita clinicamente uma vez que estas pacientes apresentam poucos sinais de hiperandrogenismo, sendo o diagnóstico confirmado pela dosagem de prolactina sérica. A hiperplasia adrenal congênita de apresentação tardia (também denominada forma não clássica, HAC-NC) pode ser descartada pela medida sérica de 17-hidroxiprogesterona antes ou 60 minutos após injeção de 250 mcg de corticotropina. A prevalência entre mulheres hirsutas varia entre 2% e 10% (23-25). A confirmação do diagnóstico pode ser desnecessária em alguns casos de hirsutismo isolado, uma vez que a resposta terapêutica ao tratamento antianandrogênico é semelhante à de pacientes com hirsutismo idiopático (26). No entanto, nas com irregularidade menstrual e infertilidade, o diagnóstico de hiperplasia adrenal ou sua exclusão têm impacto positivo sobre a decisão da melhor opção terapêutica. Mulheres com tumores

secretores de androgênios usualmente apresentam quadro clínico de início abrupto, com hirsutismo rapidamente progressivo, sinais de virilização e amenorreia; a testosterona sérica costuma ultrapassar 150 ng/dl, e os exames de imagem são necessários para localizar a origem adrenal ou ovariana do tumor (8,27).

Na avaliação de hirsutismo, sugere-se a utilização de escores como o desenvolvido por Ferriman e Galloway (28), que permite não somente o diagnóstico mas também uma avaliação semiquantitativa, podendo, inclusive, ser utilizada para acompanhamento do tratamento. Este escore pontua de zero (ausência de pelos) a 4 (completamente coberta de pelos) 9 áreas do corpo que são sensíveis ao efeito de hormônios. A soma desta pontuação gera o escore de Ferriman-Galloway, que tem 8 como ponto de corte para definir hirsutismo - apenas 5% das mulheres pré-menopáusicas apresentam escore superior a 8 (8). Dentre as limitações deste escore, destaca-se a possibilidade de ocorrência de grande quantidade de pelos em apenas 1 ou 2 áreas, o que pode não determinar um escore superior a 8 e, ainda assim, ser cosmeticamente relevante (29).

Os exames listados no Quadro 1 são necessários para excluir outras causas de hirsutismo ou rastrear a presença de risco metabólico. Para as dosagens hormonais, devem ser considerados normais os valores de referência do método utilizado.

Quadro 1: Exames para exclusão de outras causas de hirsutismo ou rastrear a presença de risco metabólico

Exame	Valores de referência (*)
Testosterona	Abaixo de 80 ng/dl.
17-hidroxiprogesterona	Fase folicular: 0,2 a 1,8 ng/ml. Fase lútea: 0,2 a 4,7 ng/ml. Fase pós-menopausa: 0,2 a 1,7 ng/ml.
Prolactina sérica	4,8 a 23,3 ng/ml.
Glicemia de jejum	Abaixo de 100 mg/dl.
Glicemia após sobrecarga de 75 g de glicose (para mulheres obesas ou com história familiar de diabetes mérito)	Abaixo de 140 mg/dl.
Sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) (em caso de suspeita de tumor adrenal)	Entre 19 e 30 anos: 30 a 780 mcg/dl. Entre 31 e 50 anos: 10 a 380 mcg/dl. Pós-menopausa: 30 a 260 mcg/dl.
TSH	0,3 a 4,2 mU/ml.
Colesterol total; HDL-colesterol; triglicerídeos (para pacientes com suspeita de síndrome metabólica).	Respectivamente, abaixo de 200 mg/dl; acima de 40 mg/dl; abaixo de 150 mg/dl.

(*) Podem variar de acordo com o método utilizado.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as pacientes que apresentarem um dos critérios a seguir discriminados:

- diagnóstico de SOP (NIH - escolhida a definição diagnóstica do NIH por ser mais específica do que a do Consenso de Rotterdam ou Androgen Excess & PCOS Society) com irregularidade menstrual e sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia, acne) ou hiperandrogenemia (níveis séricos aumentados de testosterona); ou

- diagnóstico de hirsutismo idiopático com ciclos regulares e ovulatórios, hirsutismo isolado e ausência de ovários policísticos à ultrassonografia pélvica.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo as pacientes que apresentarem outras doenças que causem hirsutismo (tumores produtores de androgênios, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tireopatias, uso de medicamentos associados com hirsutismo). A hiperplasia adrenal congênita tem protocolo específico do MS.

Pacientes gestantes ou que apresentem hipersensibilidade conhecida a medicamentos serão também excluídas.

7 CASOS ESPECIAIS

Mulheres com hiperplasia adrenal congênita com manifestação de hirsutismo poderão ser tratados de acordo com os critérios de tratamento deste Protocolo.

8 TRATAMENTO

O tratamento da SOP e hirsutismo baseia-se nos sintomas, na prevenção e no controle de alterações metabólicas e na redução de fatores de risco cardiovasculares relacionados com resistência insulínica, quando houver. Existem várias condutas terapêuticas de acordo com o quadro apresentado, sendo que algumas constituem opções para inúmeras manifestações.

8.1 TRATAMENTO DE ACORDO COM A MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

IRREGULARIDADES MENSTRUAIS

As irregularidades menstruais devem ser tratadas, pois a cronicidade de ciclos anovulatórios está associada ao desenvolvimento de hiperplasia e da neoplasia endometrial (30).

Anticoncepcionais orais (ACO)

Constitui o tratamento usual de primeira linha para pacientes com irregularidades menstruais e alterações dermatológicas, sendo considerado uma forma segura de induzir a regularização dos ciclos menstruais, além de normalizar os níveis de androgênios na maioria dos casos em curto prazo (30).

Recomenda-se a avaliação das pacientes após 3 meses de tratamento, para determinar a eficácia clínica e os níveis de androgênios. Como regra geral, as pacientes devem ser mantidas sob tratamento até que a maturidade ginecológica seja alcançada - usualmente após 5 anos na menarca - ou até que tenha havido perda do excesso de peso (30). Neste momento, a interrupção do tratamento por alguns meses permite avaliar a persistência da irregularidade menstrual e a necessidade de manutenção do tratamento.

Sangramento uterino disfuncional pode ser tratado com progesterona, embora o tratamento com estrogênios possa ser necessário. Nestas situações, estrogênio e progesterona pode ser administrado na forma de ACO (1 comprimido 3 a 4 vezes ao dia), dando-se preferência para as formulações com alta concentração de estrogênios(30). A paciente deve ser orientada sobre a possibilidade de ocorrência de grande sangramento e cólicas quando o tratamento for interrompido. Após, deve ser realizado para prevenção de sangramento disfuncional o tratamento com ACO cíclicos.

Entre as desvantagens do uso de ACO incluem-se a possibilidade de maior dificuldade de perda de peso, a crença por parte da paciente que está curada e o não seguimento do acompanhamento médico, a impossibilidade de gestação e o desconhecimento das consequências a longo prazo sobre a fertilidade(30). Os ACO são também contraindicados para meninas na pré-menarca com baixa estatura que ainda apresentem as epífises ósseas abertas, uma vez que eles contêm doses de estrógenos capazes de inibir o crescimento. Em pacientes com risco para trombose venosa, o uso de ACO deve ser feito com cautela(31). Da mesma forma, os ACO devem ser evitados em pacientes hipertensas, com hipertrigliceridemia ou diabetes.

Progestogênios

Se usados isoladamente podem controlar os sintomas relacionados a ciclos anovulatórios, embora não normalizem os níveis de androgênios nem tratem adequadamente o hirsutismo. Pacientes sexualmente maduras com irregularidades menstruais podem ser tratadas com acetato de medroxiprogesterona durante 10 a 12 dias por mês(31). A resposta adequada se traduz por sangramentos de privação regulares alguns dias após a administração do progestogênio cíclico. Podem ser utilizados em pacientes que não tolerem ou tenham contraindicação ao uso de ACO.

Metformina

Demonstrou pequeno benefício na regularização dos ciclos menstruais quando comparada com placebo em pacientes com SOP, em meta-análise recentemente publicada(32). Comparada com os ACO, a metformina foi menos eficaz na regularização dos ciclos menstruais em outra meta-análise(33).

No entanto, a metformina é uma segunda opção de tratamento do distúrbio menstrual nas pacientes com contraindicação ao uso de ACO e com alterações metabólicas, isoladas ou associadas ao progestogênio.

Agonistas do GnRH

Embora apresentem ação antigonadotrófica similar à dos ACO para tratamento de SOP, não são recomendados, pois determinam um quadro de hipogonadismo em mulheres jovens com consequente risco de osteoporose, bem como diminuição da qualidade de vida, relacionada aos sintomas climatéricos. Estas pacientes teriam de utilizar concomitantemente análogos, estrogênios e progestogênios, o que dificulta muito a adesão ao tratamento, sem os benefícios adicionais das outras opções terapêuticas, como os ACO ou progestogênios, metformina e antiandrogênios em diferentes associações. Pacientes que não anticoncepcionais orais devem ter contracepção garantida por outros métodos.

HIRSUTISMO E ACNE/ALOPECIA

O tratamento endocrinológico do hirsutismo e seus equivalentes - acne e padrão de alopecia, por exemplo - deve ser realizado em conjunto com tratamentos dermatológicos(30) quando estes não forem eficazes isoladamente. Dentre as medidas, destacam-se depilação (física ou química), epilação (uso de ceras, por exemplo), destruição da papila dérmica (elétrica ou a laser) ou inibição do crescimento capilar(29,30).

Deve ser ressaltado que a melhora do hirsutismo por meio de tratamento endocrinológico não é evidenciada por pelo menos 6-12 meses, devido ao tempo de vida média do pelo, pois o tratamento apenas interrompe a estimulação de crescimento de novos folículos(29,34).

ACO e progestogênios

São efetivos em pacientes com SOP típica, nas quais o hiperandrogenismo é de origem predominantemente ovariana, sendo considerados a primeira estratégia de terapia hormonal(29). Os ACO diminuem os níveis plasmáticos de testosterona por reduzirem os níveis de gonadotrofinas séricas, aumentarem a globulina ligadora de gonadotrofinas (globulina ligadora da testosterona) e diminuírem modestamente os níveis de deidroepiandrosterona(29,30). O uso de ACO previne a transformação de unidades pilosebáceas em pelos terminais, o que ocorre com a exposição androgênica. A adequação da supressão androgênica pode ser vista já na terceira semana de tratamento(29), embora o efeito clínico possa não ser observado em até 3 meses para acne e em 6 a 9 meses para hirsutismo.

Novos progestogênios, como os desogestrel, gestodeno, norgestimato e drospirenona, podem apresentar menos efeitos androgênicos em termos de perfil lipídico e ser mais efetivos no controle do hirsutismo(29). Em um estudo comparativo entre ACO contendo ciproterona e desogestrel, os resultados mostraram efeito semelhante sobre androgênios séricos e escore de hirsutismo de Ferriman-Galway(35). Entretanto, outros trabalhos verificaram que o acetato de ciproterona tem maior potência antiandrogênica entre os progestogênios(36), e pesquisas mais recentes(37) indicaram que ACO com acetato de ciproterona é de especial utilidade para pacientes com SOP, por ser eficaz no tratamento do hirsutismo e da acne, além de atuar nos transtornos menstruais associados e na disfunção do tecido adiposo em obesas(38). As formulações com dosagem de estrogênios de 30 a 35 mcg podem ser teoricamente mais adequadas para inibir a produção de androgênios, embora não haja estudos comparativos com doses abaixo de 20 e 15 mcg(34). Apesar destas possíveis vantagens, ainda não existem evidências de que os ACO contendo novos progestogênios sejam superiores aos progestogênios usuais, não podendo ser recomendada a escolha de um ACO específico para tratamento das pacientes com SOP.

Antiandrogênios

São eficazes para redução do hirsutismo e da acne e, em menor intensidade, da alopecia. Agem revertendo a transformação da unidade pilosebácea a pelo terminal induzida por androgênio(29). O efeito destes agentes não é observado até que o ciclo capilar se complete, podendo demorar de 9 a 12 meses. Na maioria dos casos, os antiandrogênios são administrados conjuntamente com os ACO. Caso sejam utilizados isoladamente, é necessária a prevenção da gestação em mulheres com vida sexual ativa, pois podem acarretar efeitos sobre o feto(30-34). Os principais antiandrogênios estudados são espironolactona, ciproterona, flutamida e finasterida. As duas últimas não são usadas na clínica diária pelos efeitos adversos graves e falta de aprovação, respectivamente.

Espironolactona

É um dos mais potentes e seguros agentes antiandrogênicos e age inibindo a ligação da testosterona em seus receptores(34). Em uma pesquisa realizada, 19 de 20 mulheres com hirsutismo moderado a grave responderam a 200 mg/dia de espironolactona, com início de resposta em 2 meses e pico de efeito em 6 meses(39). O efeito adverso mais comum, irregularidade menstrual, pode ser controlado pela coadministração de ACO ou pelo uso cíclico isolado em 21 dias por mês(29).

Acetato de ciproterona

É um progestogênio com atividade antiandrogênica efetiva no tratamento do hirsutismo tanto isoladamente quanto em combinação com os ACO. Age ligando-se ao receptor androgênico e inibindo a biossíntese de androgênios; além disso, o potente efeito progestogênico que apresenta inibe a secreção de gonadotrofinas que é induzida pela baixa concentração de testosterona. Em um ensaio clínico em que foi feita comparação com triptorelina e com flutamida, ficou demonstrada redução no escore de hirsutismo de 25% no terceiro mês de tratamento, chegando a 33% no nono mês(40). Em outro estudo que comparou um ACO com ciproterona na sua composição com e sem a coadministração de finasterida, demonstrou-se que ambos os grupos apresentaram redução significativa dos escores de hirsutismo em relação ao basal, com maior diminuição no grupo que recebeu finasterida associada (38% versus 48%)(41). No trabalho de Castelo-Branco e colaboradores(42), triptorelina associada a ACO contendo desogestrel e etinilestradiol foi comparada a ACO com ciproterona e etinilestradiol em 48 pacientes com SOP e com hirsutismo grave. Após 1 ano de seguimento, observou-se redução semelhante no escore de hirsutismo (41,9% versus 40,5%, respectivamente) e de hormônios sexuais nos dois grupos de tratamento, sem alterações na densidade mineral óssea.

Outra comparação da efetividade dos antiandrogênios disponíveis foi realizada em dois ensaios clínicos. No primeiro, foram comparados flutamida, finasterida, cetoconazol e ciproterona, que obtiveram taxas de decréscimo do escore de hirsutismo de 55%, 44%, 53% e 60%, respectivamente(43). No outro, foram comparadas espironolactona, flutamida e finasterida, com taxas de resposta semelhantes (redução do escore de hirsutismo de 41%, 39% e 32%, respectivamente). Nesse estudo, o grupo placebo apresentou piora no escore de 5,4%(44).

Assim, pela eficácia semelhante dos antiandrogênios no tratamento do hirsutismo e pela maior segurança da espironolactona, ela é o representante antiandrogênico recomendado como primeira opção do grupo. Nos casos de contraindicação à espironolactona, deve-se utilizar a ciproterona.

Análogos do GnRH

Apresentam eficácia muito inferior à dos antiandrogênios e dos ACO na redução de pelos(40,42,45-48). Acarretam, também, deficiência estrogênica e maior risco para osteoporose, o que torna necessário associar estrogênios ou ACO, diminuindo a adesão ao tratamento. Considerando ainda o custo elevado dos análogos do GnRH e o desconforto da administração injetável, seu uso não é indicado para o tratamento do hirsutismo ou mesmo da SOP.

OBESIDADE E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

O tratamento da obesidade e da resistência insulínica melhora a hiperandrogenemia e a ovulação em pacientes com SOP, estando a redução de peso sempre indicada para pacientes obesas hiperandrogênicas(49, 50). Medidas não medicamentosas relacionadas com mudanças no estilo de vida (dieta e atividade física regular) devem ser recomendadas.

Agentes que reduzem a insulina e já demonstraram benefício sobre ovulação e níveis de androgênio incluem a metformina(51,52) e, no passado, a troglitazona(53, 54), que foi retirada do mercado por hepatotoxicidade.

Metformina

Eleva a sensibilidade à ação da insulina, diminuindo a produção hepática de glicose e aumentando sua captação periférica. Redução do hiperandrogenismo foi demonstrada em estudo comparado contra placebo(55), embora outro trabalho, que avaliou 14 pacientes, não tenha demonstrado melhora da hiperinsulinemia e do hiperandrogenismo com o uso de metformina por 12 semanas(56). Em uma análise de 11 meninas com SOP que eram oligomenorreicas, a administração de metformina resultou em ciclos menstruais regulares em 10⁵¹. Seu benefício clínico é mais evidente para pacientes que efetivamente diminuem de peso(57). Embora seja ainda necessário realizar estudos com maior duração do tratamento e avaliação de efeitos a longo prazo em mulheres jovens com SOP, metformina pode ser uma alternativa para o tratamento do distúrbio menstrual em pacientes com contraindicações metabólicas para o uso do ACO(54). É importante salientar que, com a utilização de metformina, podem ocorrer ovulação e gestação; assim, é fundamental garantir contracepção nestes casos, principalmente se houver associação com antiandrogênios(58).

Um estudo metanalítico recente, que avaliou pacientes com SOP, demonstrou redução da relação cintura-quadril e da glicemia com o uso de metformina, em comparação com placebo(32). Outra meta-análise não registrou diferenças no peso ou na glicemia de mulheres tratadas com ACO ou metformina(33). Comparação es-

pecífica de metformina com ACO contendo ciproterona constatou melhor efeito sobre o perfil metabólico com o uso da metformina e melhor efeito sobre os androgênios com o emprego do ACO, sendo que ambos, quando associados, foram mais eficazes no tratamento do hirsutismo(59). Várias outras meta-análises apresentam resultados semelhantes(33,60-65).

O tratamento medicamentoso somente deve ser considerado quando as medidas tópicas e cosméticas do hirsutismo não satisfaçam a paciente ou quando a queixa principal for irregularidade menstrual.

Recomenda-se inicialmente o uso de ACO enquanto a paciente não deseje engravidar. É importante ressaltar que o início da resposta terapêutica, no que se refere a hirsutismo, pode levar até 6 meses para ser observado. Para pacientes sem resposta adequada após 6 meses, a associação de espironolactona ao ACO pode ser feita. A médio prazo, em caso de resposta aquém do desejado, é possível substituir o ACO ou o antiandrogênio por outros medicamentos de diferentes moléculas (por exemplo se usar espironolactona troca por ciproterona).

Redução de peso deve ser recomendada para todas as pacientes que apresentem sobrepeso ou obesidade, por meio de mudanças no estilo de vida (dieta e atividade física). O uso de metformina deve ser considerado para as que mostrem evidências de resistência insulínica ou síndrome metabólica(66).

8.2 FÁRMACOS

Anticoncepcionais hormonais

- Etinilestradiol mais levonorgestrel: comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg.

Progestogênios

- Acetato de medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg.

- Noretisterona: comprimidos de 0,35 mg.

Antiandrogênios

- Espironolactona: comprimidos de 25 e 100 mg.

- Ciproterona: comprimidos de 50 mg.

Antidiabético/Antiandrogênico

- Metformina: comprimidos de 500 e 850 mg.

8.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Anticoncepcionais hormonais

- Etinilestradiol mais levonorgestrel: 1 comprimido de 0,03mg + 0,15 mg ao dia por 21 dias/mês. Doses elevadas (3 a 4 comprimidos ao dia) e decrescentes podem ser utilizadas por curtos períodos (4 a 5 dias) para controle de sangramento disfuncional.

Progestogênios

- Acetato de medroxiprogesterona: 1 comprimido de 10 mg ao dia por 10 a 12 dias do ciclo.

- Noretisterona: 1 comprimido de 0,35 mg ao dia por 21 dias/mês.

Antiandrogênios

- Espironolactona: 50 mg ou 100 mg, por via oral, em 1 ou 2 vezes ao dia, podendo-se administrar até o máximo de 200 mg/dia.

- Acetato de ciproterona: 12,5 mg a 50 mg/dia, por via oral, do 5º ao 25º dia do ciclo menstrual, ou 25 a 50 mg/dia, por via oral, no esquema 21/7 (utilizar por 21 dias e fazer intervalo de 7 dias para o período menstrual), ou 100 mg do 1º ao 10º dia do ciclo "menstrual" em associação com ACO no esquema 21/7.

Antidiabéticos

- Metformina: iniciar com 425 mg ou 500 mg, por via oral, antes do jantar; aumentar 425 mg ou 500 mg/semana até o máximo de 1,7 a 2,550 g/dia. Dividir a dose em 2 ou 3 vezes ao dia para melhorar a tolerância.

8.4 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser contínuo. A ocorrência de hiperandrogenismo novamente está associada a até 80% de recorrência de hirsutismo dentro de 6 meses após a suspensão do tratamento(67). A avaliação das pacientes em relação ao uso diário de medicamentos e ao desenvolvimento de hirsutismo, entretanto, varia com o passar da idade e muitas optam por suspender o tratamento. Desejo de engravidar é outra indicação, mesmo que temporária, de suspensão do tratamento.

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Regularização dos ciclos menstruais (já nos primeiros meses de tratamento).

- Diminuição do volume e distribuição de pelos, acne e outras manifestações androgênicas (após pelo menos 6 meses de tratamento).

- Redução do peso e melhora das manifestações de resistência insulínica.

8.6 EFEITOS ADVERSOS

Os medicamentos são bem tolerados, com baixa ocorrência de efeitos adversos significativos. No início do tratamento, pode haver sintomas gastrointestinais (diarreia e náuseas), que melhoram com o decorrer do uso(30).

Foram relatados efeitos adversos cardiovasculares mínimos quando do uso de ciproterona e estrógeno em terapia para hirsutismo e acne. Em mulheres sob terapia combinada de ciproterona e estrógeno, efeitos adversos no sistema nervoso central têm sido mínimos. Tensão das mamas e galactorreia associadas com hiperprolactinemia foram descritas ocasionalmente em mulheres sob terapia de ciproterona e estrógeno. Náusea, diarreia e indigestão são efeitos adversos relativamente infrequentes. Elevações das transaminases séricas ocorreram em homens e mulheres e vários casos de hepatite foram registrados, sendo alguns deles fatais. O início dos sintomas de hepatite geralmente ocorre vários meses após o início da terapia. Diminuição da libido foi relatada em homens e mulheres tratados com ciproterona associada ao estrógeno(30).



9 MONITORIZAÇÃO

Relacionada ao uso de espironolactona, pode ocorrer hipopotassemia, devendo haver monitorização de potássio sérico, principalmente no início do tratamento. Como insuficiência renal pode predispor a este efeito, a monitorização da função renal (creatinina sérica) também é recomendada.

A monitorização aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) e de bilirrubinas é recomendada antes do início do tratamento com ciproterona e, após, a cada 3 a 6 meses. Em caso de elevação acima de 3 vezes o valor normal da AST, reavaliar (ou suspender) tratamento.

Avaliações metabólicas (glicemia) a cada 3 a 6 meses e de função renal (creatinina sérica) anual são recomendadas para pacientes que fazem uso de metformina, devendo esta ser suspensa se a depuração endógena da creatinina cair para valores inferiores a 30 ml/kg/min. O tratamento desta alterações fica a critério do médico assistente.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com suspeita de SOP e hirsutismo devem ser encaminhadas a um serviço especializado em Ginecologia ou Endocrinologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jul;85(7):2434-8.

2. amanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):4006-11.

3. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3078-82.

4. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jan;84(1):38-43.

5. Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. In: Martin K, editor. *UpToDate*. 17.3 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2010.

6. Coulam CB, Aneggers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983 Apr;61(4):403-7.

7. Dale PO, Tambo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992 Sep;58(3):487-91.

8. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Aug 1;140(7):815-30.

9. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000 Aug;21(4):347-62.

10. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Jan;66(1):165-72.

11. Futterweit W, Krieger DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1979 Jun;31(6):608-13.

12. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Oct;59(4):714-8.

13. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Aug 9;293(6543):355-9.

14. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Jan;52(1):81-6.

15. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de BR, Grant DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 Oct;33(4):501-10.

16. Koivunen RM, Juutinen J, Vauhkonen I, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jun;86(6):2591-9.

17. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988 Apr 16;1(8590):870-2.

18. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* 1988 Oct 22;297(6655):1027-8.

19. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989 Sep;38(9):1165-74.

20. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 Jan;81(1):19-25.

21. Spritzer PM. [Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009 Jan;31(1):41-7.

22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, amanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009 Feb;91(2):456-88.

23. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Aug;57(2):320-6.

24. Chetkowski RJ, DeFazio J, Shamonki I, Judd HL, Chang RJ. The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Apr;58(4):595-8.

25. Kuttann F, Coullin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985 Jul 25;313(4):224-31.

26. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Mar;70(3):642-6.

27. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van d, V. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994 Oct 13;331(15):968-73.

28. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961 Nov;21:1440-7.

29. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000 Aug;21(4):363-92.

30. Rosenfield RL. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. In: Hoppin AG, editor. *UpToDate*. 17.3 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2010.

31. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middelorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 May 17;344(20):1527-35.

32. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003053.

33. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005552.

34. Barbieri RL. Treatment of hirsutism. In: Martin K, editor. *UpToDate*. 17.3 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2010.

35. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002 May;77(5):919-27.

36. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Feb 10;112(2):136-41.

37. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod* 2008 Feb;23(2):231-2.

38. Luque-Ramirez M, varez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Antiandrogenic contraceptives increase serum adiponectin in obese polycystic ovary syndrome patients. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Jan;17(1):3-9.

39. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982 Mar 5;247(9):1295-8.

40. Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999 Jan;71(1):122-8.

41. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001 Mar;75(3):496-500.

42. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Pons F, Fortuny A. Gonadotropin-releasing hormone analog plus an oral contraceptive containing desogestrel in women with severe hirsutism: effects on hair, bone, and hormone profile after 1-year use. *Metabolism* 1997 Apr;46(4):437-40.

43. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Apr;84(4):1304-10.

44. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):89-94.

45. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998 Oct;13(10):2706-11.

46. Couzinet B, Le Strat N, Brailly S, Schaison G. Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Oct;63(4):1031-5.

47. Genazzani AD, Petraglia F, Battaglia C, Gamba O, Volpe A, Genazzani AR. A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997 Mar;67(3):463-8.

48. Cicek MN, Bala A, Celik C, Akyurek C. The comparison of clinical and hormonal parameters in PCOS patients treated with metformin and GnRH analogue. *Arch Gynecol Obstet* 2003 Jun;268(2):107-12.

49. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 Jan;68(1):173-9.

50. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Apr;84(4):1470-4.

51. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Health* 2001 Sep;29(3):160-9.

52. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1555-9.

53. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999 Feb;71(2):323-7.

54. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1626-32.

55. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996 Aug 29;335(9):617-23.

56. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Feb;82(2):524-30.

57. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003053.

58. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1135-42.

59. Jing Z, Liang-Zhi X, Tai-Xiang W, Ying T, Yu-Jian J. The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2008 Oct;24(10):590-600.

60. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 Jan;15(1):57-68.

61. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 Apr;111(4):959-68.

62. Moll E, van d, V, van WM. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007 Nov;13(6):527-37.

63. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007 May;22(5):1200-9.

64. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004 Nov;19(11):2474-83.

65. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.

66. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.

67. Kokaly W, McKenna TJ. Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progesterone combination. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Mar;52(3):379-82.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CIPROTERONA

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de ciproterona, indicada para o tratamento da síndrome de ovários policísticos e hirsutismo/acne.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- regularização dos ciclos menstruais (já nos primeiros meses de tratamento);

- diminuição da quantidade de pelos (após pelo menos 6 meses de tratamento);

- redução do peso e melhora das manifestações de resistência insulínica.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejem engravidar;

- contraindicado em mulheres que estão amamentando;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;

- efeitos adversos cardiovasculares mínimos com o uso de ciproterona e estrógeno como terapia de hirsutismo e acne;

- efeitos adversos sobre o sistema nervoso central mínimos em mulheres sob terapia combinada de ciproterona e estrógeno;

- ocasionalmente tensão das mamas e galactorreia associadas com hiperprolactinemia em mulheres sob terapia de ciproterona e estrógeno;

- diminuição da libido em mulheres tratadas com ciproterona associado ao estrógeno;

- efeitos adversos relativamente infrequentes: náusea, diarreia e indigestão;

- elevação das transaminases/alaninotransferases séricas pode ocorrer em homens e mulheres, tendo sido relatados vários casos de hepatite, alguns dos quais fatais, tendo os sintomas de hepatite se manifestado geralmente vários meses após o início da terapia;

- risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com o aumento da dose.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Local: Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:
Assinatura do paciente ou do responsável legal
Médico responsável: ICRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico
Data:

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

PORTARIA Nº 1.322, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a imunossupressão no transplante hepático em Pediatria no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública SAS/MS nº 34, de 26 de agosto de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em Portaria; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão de Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no transplante hepático em Pediatria.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da imunossupressão no transplante hepático em Pediatria, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para a imunossupressão no transplante hepático em Pediatria.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 713, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, seção 1, página 110.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PROTÓCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com a expressão "Liver Transplantation"[Mesh] AND "Immunosuppression"[Mesh]. Da busca, realizada em 01 de março de 2010 e limitada a artigos em humanos e na população pediátrica (0 a 18 anos), resultaram 451 artigos dos quais 64 relacionavam imunossupressão em transplantes pediátricos. Desses, a maioria enfocava aspectos conceituais da imunossupressão. Quando a busca foi dirigida para meta-análise ou ensaio clínico randomizado e controlado, foram detectadas 15 referências, 12 anteriores a 2000 e somente 4 relacionadas aos medicamentos abordados neste Protocolo. Esta busca foi repetida na base de dados Embase, mas não foram identificados outros artigos além daqueles relevantes já identificados no Medline/Pubmed. Além disso, foram incluídos na revisão artigos não indexados e livros-textos de Hepatologia e Gastroenterologia Pediátrica.

O livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.updatetodate.com, também foi consultado.

Em 04/10/13 foi realizada atualização da busca. Na base de dados Medline/Pubmed com a expressão "Liver Transplantation"[Mesh] AND "Immunosuppression"[Mesh], utilizando-se os filtros ensaio clínico randomizado, estudo clínico controlado, revisões sistemáticas e meta-análises e, restringindo-se para estudos na população pediátrica, foi obtido um único resultado. Ampliando-se a busca, por meio da retirada do filtro para idade, obtiveram-se 6 resultados. A busca feita na base Embase utilizando-se os mesmos termos e filtros, restringindo-se para estudos na população pediátrica, obteve 10 resultados. A busca na base Cochrane com os termos 'liver transplantation' AND 'immunosuppression' obteve 8 resultados, sendo que nenhuma das revisões da Cochrane se referindo à população pediátrica. Foram excluídos estudos que não se referiam à população pediátrica, estudos com desfechos não clínicos, estudos com seguimento inferior a 6 meses, bem como estudos avaliando medicamentos ou intervenções não registradas no Brasil.

Na atualização da busca foi considerado relevante apenas um estudo, o qual foi incluído nesta versão do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

No Brasil, realizaram-se, em 2009, 177 transplantes de fígado em doentes de até 18 anos de idade e, também relativamente a esta faixa etária, forneceram-se 773.420 unidades de imunossupressores, sendo 75,64% de tacrolimo. Em 2012, esses números foram, respectivamente, 115 (113 dos quais no SUS), 1.078.436 e 78,7%.

Os avanços no desenvolvimento da terapia imunossupressora causaram impacto significativo nos resultados dos transplantes, tanto na longevidade dos enxertos quanto na dos pacientes. Os princípios gerais da imunossupressão de crianças transplantadas são semelhantes aos de adultos. Os pacientes pediátricos são propensos a respostas imunológicas mais intensas(1).

Inexiste consenso sobre o regime ideal de imunossupressão(2). Mesmo com os recursos terapêuticos atuais, ainda se observam rejeição aguda em uma alta percentagem de pacientes transplantados, variando de 20% a 80%, e rejeição crônica em cerca de 5% a 10% dos casos(3-5).

Dados de 38 centros norte-americanos que realizaram transplantes de fígado em crianças mostraram que 528 dos 1.092 (48,4%) pacientes apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda(5). Na análise multivariada dos fatores que influenciaram os episódios de rejeição, a imunossupressão adotada após o transplante foi o fator mais importante. Tacrolimo foi associado a uma taxa menor de rejeição comparativamente a ciclosporina (44,9% versus 64,3%). O esquema de imunossupressão inicial não influenciou a sobrevida em até 3 anos, tanto do enxerto como do paciente. Rejeição crônica foi observada em 5,8% dos casos, e rejeição resistente a esteróides, em 11,2%(5).

A rejeição ao enxerto envolve uma grande variedade de células: leucócitos T citotóxicas (CD8+), células T auxiliares (CD4+), macrófagos e plasmócitos. Na grande maioria dos episódios de rejeição as células T são as principais envolvidas. Forma-se uma cascata de eventos que culmina na expansão clonal de células efetoras e de anticorpos que causam a deterioração dos enxertos se a reação não for controlada adequadamente pelos imunossupressores. O processo completo que conduz à ativação do linfócito T requer sinais externos em receptores localizados na membrana das células. Ao iniciar a resposta imune, os antígenos presentes no enxerto são captados, processados e apresentados pelas células apresentadoras de antígenos aos receptores dos linfócitos T(6-8).

Considera-se como primeiro sinal o reconhecimento das moléculas HLA pelo receptor da célula T. Há, então, a ativação de uma série de proteínas que, por sua vez, ativam as vias bioquímicas efetoras. O segundo sinal importante para a ativação celular completa da célula T é reconhecido pela coestimulação de moléculas com seus "encaixes". A coordenação dos sinais intracelulares que ocorrem após a exposição aos antígenos e a união com as moléculas coestimuladoras ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que é necessária a ativação produzida por proteínas regulatórias (as citocinas) do tipo interleucina 2 (IL-2). A interação da IL-2 com seu receptor estimula tanto a divisão celular (a célula T passará da fase G0 do ciclo celular para a fase ativada G1) quanto a expansão clonal das

células auxiliares e citotóxicas. O terceiro sinal ocorre quando as citocinas são encaixadas nos seus receptores e passam a emitir os sinais de transdução para o núcleo das células. Estes sinais passam pela proteína conhecida como mTOR (Mammalian target of rapamycin) e ativam sistemas enzimáticos importantes para a progressão das células da fase G1 para a fase S da síntese de DNA. O conhecimento dessa cascata de ativação, com a destruição celular cíclica que determina, e do sítio de ação dos fármacos imunossupressores é importante para a correta terapia da rejeição.(6-8)

Todos os pacientes que se submetem a transplante hepático devem receber terapia imunossupressora. Os objetivos da imunossupressão após o transplante de fígado são evitar e controlar a rejeição, prevenindo a lesão e a perda do enxerto.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Z94.4 Transplante hepático

- T86.4 Falência ou rejeição de transplante de fígado

4 DIAGNÓSTICO

A rejeição ao enxerto em pacientes transplantados hepáticos pode ser dividida em rejeição aguda e crônica. A rejeição aguda é a forma mais comum de rejeição ao enxerto e pode ser reversível, enquanto a rejeição crônica é geralmente irreversível e costuma ser precedida por episódios de rejeição aguda não resolvidos com o tratamento.

4.1 REJEIÇÃO AGUDA

Na população pediátrica, a rejeição aguda é menos frequente em lactentes (20% - 47%) do que em crianças mais velhas (aproximadamente 50%)(9, 10) Atualmente, é responsável por perda do enxerto em menos de 10% dos casos.

Diagnóstico clínico

A rejeição aguda ocorre geralmente nas primeiras semanas após o transplante, mas pode se manifestar em qualquer período após o procedimento. As manifestações clínicas são variáveis, desde ausentes até presença de icterícia, febre e dor abdominal de grande intensidade.

Diagnóstico laboratorial

Frequentemente há alteração de enzimas hepatobiliares (gama-glutamilttransferases e aminotransferases) e hiperbilirrubinemia. O hemograma pode apresentar leucocitose e eosinofilia.

Diagnóstico histológico

Os critérios diagnósticos da rejeição aguda e de sua gravidade são essencialmente histológicos. Suas bases foram definidas em reuniões de consenso conhecidas como Critérios de Banff(11). O índice Banff de atividade/intensidade da rejeição gradua o processo em 3 graus (leve, moderado e grave) e, apesar de não ter sido validado para pacientes pediátricos, apresenta indiscutível utilidade prática. Nos casos de rejeição leve, há, no fígado, discreto infiltrado inflamatório com alterações limitadas a poucos espaços portais; nos casos de rejeição moderada, as alterações se estendem para a maioria dos espaços portais; nos de rejeição grave, além disso, observam-se inflamação perivenular que se estende ao parênquima e necrose de hepatócitos.

4.2 REJEIÇÃO CRÔNICA

A prevalência de rejeição crônica em crianças é inferior a 10% dos transplantados de fígado(9). O curso clínico é variável e inclui desde a ausência de sintomas até o desenvolvimento de manifestações relacionadas à isquemia progressiva dos ductos biliares e dos hepatócitos.

Diagnóstico clínico

Na fase inicial, pode ser indistinguível da rejeição aguda. É caracterizada pela colestase progressiva devido à ductopenia. Ocorre geralmente no primeiro ano após o transplante.

Diagnóstico laboratorial

As principais alterações laboratoriais no início do processo estão associadas à elevação das bilirrubinas séricas e das enzimas que expressam colestase (fosfatase alcalina e gama-GT). Posteriormente haverá comprometimento das funções de síntese do enxerto.

Diagnóstico histológico

O diagnóstico se baseia na avaliação histológica. O desaparecimento dos ductos biliares interlobulares (vanishing bile duct syndrome) em 50% ou mais dos espaços portais, em amostra histológica que contenha no mínimo 20 desses espaços, é a característica histológica mais marcante da rejeição crônica(12).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo, para recebimento dos medicamentos imunossupressores, os pacientes pediátricos (até 18 anos) submetidos a transplante hepático, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente. Serão incluídos pacientes com critérios clínicos, laboratoriais e histológicos de rejeição aguda ou crônica, conforme previamente descritos. Deverão ser apresentados laudos médicos, bem como exames comprobatórios referentes a critérios laboratoriais (elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama-GT) e histológicos (biópsia hepática com sinais de rejeição).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão respectivamente excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade a algum dos medicamentos preconizados.

7 TRATAMENTO

A tendência atual é seguir a estratégia de combinar medicamentos visando diminuir seus efeitos adversos individualmente e oportunizar o bloqueio da ativação imune por diferentes mecanismos de ação. Assim, as doses de cada fármaco poderão ser reduzidas abaixo do nível tóxico tanto na indução quanto na manutenção do tratamento.

O número de ensaios clínicos randomizados (ECR) relacionados aos efeitos de imunossupressão em crianças transplantadas de fígado é muito reduzido e com número pequeno de pacientes.(5, 13-15) Não existem ECR bem delineados que possam assegurar di-